

Activin, Dlk, Nov, Rbp1, Fhl1, Wnt5a など、105個の遺伝子の発現上昇を認めた。また、これらの遺伝子のいくつかは、Real-Time PCR や flowcytometry においても同様の結果が確認された。A54細胞においては201個の遺伝子の発現上昇が認められた。これらの中には C/EBP α , C/EBP δ , PARR- γ , PAI-I, Frizzled-1 といった脂肪細胞分化に関わる遺伝子の他、CXCL1, CCL2, CCL7, など種々のケモカインの発現が亢進していた。更に注目すべきことに造血支持能に重要な因子である SCF や SDF-1 の発現も亢進しており、このことは A54細胞が他の2つの細胞株より高い造血支持能を有することに合致し、生理的な造血微小環境においても脂肪前駆細胞が重要な役割を果たしている可能性があると考えられた。更に A54細胞を脂肪分化誘導すると C/EBP α , C/EBP δ , PARR- γ などの遺伝子発現レベルはほとんど変化しないが、SCF や SDF-1 の発現レベルは時間経過に伴い低下した。最近、造血幹細胞の自己複製には骨芽細胞が重要な働きをしていることが報告されており、造血支持能を維持するためには完全な未分化な細胞や完全に分化した細胞より、ある程度分化した前駆細胞が重要な働きを果たしている可能性が考えられた。また、M1601細胞においては形態的には10T1/2細胞同様に線維芽細胞様であるのにも関わらず、MyoD, MLC1F, myosin heavy chain, myosin light chain, troponin C, troponin T など筋線維として機能するための多くの遺伝子の発現を認めた。これらのことより、骨髄より付着性を利用して分離されることの多い間葉系細胞は、例え形態的には類似であっても、遺伝子発現レベルにおいては種々の分化段階にあるヘテロな集団であり、間葉系の各細胞への分化という点だけではなく、骨髄における機能的役割も分担していることが予想される。今後は、この詳細な分子機構を解析していく予定である。

胃癌患者における TS-1 隔日投与法の有用性と臨床薬理学的研究

消化器・一般外科 細谷 好則, 荒井 渉

はじめに

胃癌化学療法において、TS-1は単剤で44-49%という高い奏効率が得られ中心的役割を担う。しかしながら、推奨投与法である4週間投与2週間休薬(以下連日投与)では、有害事象出現のため休薬あるいは中止せざるを得ない症例をしばしば経験する。そこで、フッカピリミジン系抗癌薬の隔日投与法は抗腫瘍効果を損なうことなく有害事象を軽減できるという理論に基づき、我々はTS-1隔日投与法を試み、その有効性および安全性を検討した。

対象と方法

非手術、再発および再発のリスクが高い相対的治癒切除例を対象とした。TS-1は1日2回朝夕食後に、推奨投与量の体表面積(body surface area; BSA)に応じた量【BSA<1.25m²で80mg/day, 1.25m²≤BSA<1.5m²で100mg/day, BSA≥1.5m²で120mg/day】を、一日おきに投与した。臨床効果として有害事象、治療期間、奏効率、無症状増悪期間および生存期間中央値について検討した。臨床薬理学的検討として5-FU血中濃度を測定した。なお、腫瘍効果評価はRECISTガイドラインおよび胃癌取り扱い規約第13版、有害事象はNCI-CTCに基づき評価した。

結果

2000年4月より2003年10月まで、92例がTS-1隔日投与法で治療を受けた。92例中72例がTS-1連日投与で有害事象出現のため隔日投与法に変更した。20例は、高齢や、併存症のため有害事象出現が懸念されたため当初より隔日投与法で開始した。

72例について、連日投与での有害事象はGrade 1が36/72例(50%)、Grade 2が33/72例(46%)、Grade 3が3/72例(4%)であった。同一症例が隔日投与に変更することで、Grade 2の皮膚炎および下痢を各1例、Grade 1の白血球減少、嘔気、嘔吐、下痢および皮膚色素沈着を各1例ずつに認めたのみで、残りの症例では有害事象は認められなかった。

同一症例でのTS-1連日および隔日投与法での治療期間は、連日投与47日に対し隔日投与は272日間であり、3コース完遂率(TS-1総投与量8400mg)でも連日投与13%(9/72)、隔日投与で

56% (40/72) ($p < 0.05$, chi-square test) と隔日投与法に変更することで治療期間は延長した。

相対的治癒切除 (根治度 B) の34例中で28例が無再発生存中である (観察期間; 247-821日)。非治癒切除 (根治度 C), 再発および切除不能58例の生存期間中央値 (MST) は332日で, 奏効率は33%であった。また PR および12週間 SD を維持した症例を53% (31/58例) に認めた。stage IV 症例における1年生存率は42%, 2年生存率が16%など, 3年以上の長期生存例も認められるようになった。

隔日投与症例のうち, 36例を対象とし, TS-1 を連日および隔日投与した場合での5FU 血中濃度の時間的推移を検討した。Trough 値は有意に隔日投与で低値を示し, 連日・隔日ともに投与後2時間で十分な有効濃度でピークに達していた。

結論

TS-1隔日投与法は連日投与にくらべ有害事象を軽減でき, かつ良好な臨床効果と有効な血中濃度が得られることが証明された。

シベレスタットナトリウム水和物 (ELASPOL) の人工心肺後全身性急性炎症反応 (とくに急性肺障害) における効果

自治医科大学外科学講座 心臓血管外科学部門
上西祐一朗, 相澤 啓, 坂野 康人
大木 伸一, 齊藤 力, 加藤 盛人
小西 宏明, 三澤 吉雄

【背景と目的】

急性肺障害の病態は, 肺血管透過性の亢進に伴う肺水腫であり, 好中球の肺への集積と好中球から遊離される蛋白分解酵素や活性酸素などがその原因と考えられ, 特に好中球エラスターゼの役割が注目されていた。シベレスタットナトリウム水和物 (ELASPOL) は全身性炎症反応症候群により臓器に集積した好中球から放出されるエラスターゼを直接選択的に阻害し急性肺障害に対する新しい治療剤で, 外傷や手術侵襲後の急性肺障害に対して肺機能所見の改善, 人

工呼吸器の早期離脱, 集中治療室の滞在期間の短縮効果が立証されつつあるが, 人工心肺によって惹起される全身性炎症反応における効果は臨床的には未知である。開心術に不可欠な人工心肺も心筋や肺の虚血後再灌流障害や全身臓器の炎症反応を惹起する。人工心肺自体が開心術後多臓器不全に陥る原因となり得るので人工心肺における全身性炎症反応の制御はより安全な開心術のための重要な課題である。その手段は抗凝固療法の改良やセリンプロテアーゼ阻害薬など薬理的なものから人工心肺回路の白血球フィルターなど様々な報告があるものの, いずれも確立されていない。人工心肺でエラスポールを使用し全身性急性炎症反応や急性肺障害とそれに続発する凝固線溶の亢進や臓器再灌流障害を制御しうるか検討した。

【方法】

対象は2003年7月から2004年1月までの待機的開心術患者でインフォームドコンセントが得られた13例とした。無作為にエラスポール投与群 (E群) 7例と非投与 (対照: C群) 群6例に分けた。エラスポールは麻酔導入後から人工心肺終了後24時間まで0.2mg/kg/hr で持続静注した。年齢, 性別, 身長, 体重, 現病歴, 人工心肺時間, 大動脈遮断時間を記録し, 検査項目は血液ガス (PaO₂/FiO₂ratio), 好中球エラスターゼ, IL-8, TAT, PTF F1-2, D-dimer, PIC, トロポニン T, CPK-MB とした。採血ポイントは, 麻酔導入時, 人工心肺終了時, 術翌日とした。各測定値は平均±標準偏差で示し, 二群間の比較は t 検定 $P < 0.05$ で有意差ありとした。

【結果】

患者背景として年齢, 性別, 身長, 体重, 現病歴, 人工心肺時間, 大動脈遮断時間, 術前心不全の程度である術前 BNP には2群間で有意差がなかった。血液ガス (PaO₂/FiO₂ratio), 好中球エラスターゼ, TNF- α , TAT, PTF F1-2, D-dimer, PIC, トロポニン T すべてにおいて麻酔導入時, 人工心肺終了時, 術翌日いずれも2群間の有意差は無かった。

【考察】

両群とも低侵襲で好中球エラスターゼの活性が生理的プロテアーゼインヒビターの許容範囲に抑えられ, エラスポールが効果を発現するに